

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 88112630.4

51 Int. Cl. 4: **A61L 15/03** , **G01N 33/48**

22 Anmeldetag: 03.08.88

30 Priorität: 01.09.87 DE 3729165
23.12.87 DE 3743945

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
08.03.89 Patentblatt 89/10

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **LOHMANN GmbH & CO KG**
Irlicher Strasse 55
D-5450 Neuwied 12(DE)

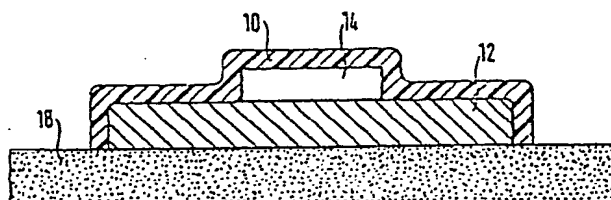
72 Erfinder: Jaeger, Halvor
Brühlweg 9-11
D-7910 Neu-Ulm(DE)
Erfinder: Hoffmann, Hans-Rainer
Burghofstrasse 123
D-5450 Neuwied 22(DE)
Erfinder: Meconi, Reinhold
Alemannenstrasse 42
D-5451 Neuwied 11(DE)
Erfinder: Klein, Robert-Peter
Wikingerstrasse 3
D-5450 Neuwied 11(DE)

74 Vertreter: Neidl-Stippler, Cornelia, Dr.
Rauchstrasse 2
D-8000 München 80(DE)

54 Vorrichtung zur Abgabe von Stoffen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung.

57 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Abgabe von Stoffen aus Haftschnelzklebern mit ungleichmäßiger oder gleichmäßiger Verteilung der Stoffe, bei der der Haftschnelzkleber eine Verarbeitungstemperatur zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt zwischen 40 und 60 Grad Celsius and besonders bevorzugt zwischen 40 und 55 Grad Celsius hat sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung unter kontinuierlichem oder diskontinuierlichem Aufbringen abzugebenden Stoff enthaltenden geschmolzenen Haftschnelzklebers bei einer Temperatur des Haftschnelzklebers zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 bis 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt 45 bis 55 Grad Celsius auf einen Träger und ggf. Anbringen des Schutzschichtmaterials.

Fig. 1



EP 0 305 756 A1

Vorrichtung zur Abgabe von Stoffen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Abgabe von Stoffen aus Haft-Schmelzklebern, mit ungleichmäßiger oder gleichmäßiger Verteilung der Stoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung.

Typische Repräsentanten derartiger Vorrichtungen sind wirkstoffhaltige Pflaster, Indikatorsysteme, Duftstoffe abgebende Vorrichtungen und dgl., wobei diese insbesondere im medizinischen Bereich für die gesteuerte oder ungesteuerte Abgabe von Stoffen häufig eingesetzt werden. Hierbei haben die gesteuerten Vorrichtungen in Form transdermal gesteuerter Systeme eine besondere Bedeutung erlangt. Für diese ist auch bereits bekannt geworden, eine wirkstoffhaltige Schicht aus der Schmelze aufzutragen. Aus der EP-OS 0177893 ist ein nichtklebendes, aus der Schmelze auftragbares Celluloseethergel bekannt geworden, in dem Wirkstoffe verteilt werden können. Dieses Gel, wird heiß verarbeitet und ist nichtklebend. Aus der DE-OS 32 22 800 ist ein transdermales System bekanntgeworden, bei dem in Mikrokapseln verpackter Wirkstoff in einem thermisch formbaren, klebenden Matrixmaterial vorliegt, das aus der Schmelze aufgetragen wird.

Es wurde auch versucht, für temperaturempfindliche Wirkstoffe mit niedrigem Siedepunkt oder auch leichter Zersetzlichkeit nichtklebende wirkstoffhaltige Matrices bei Raumtemperatur herzustellen. Bspw. wird in der US-PS 4,379,454 (Campbell et al.) angegeben, eine mittels Geliermittel bei Raumtemperatur auf einen erwünschten Viskositätswert gebrachte Wirkstofflösung für die Wirkstoffschicht einzusetzen. Aus der US-PS 4,559,222 (Ensore et al.) ist bekannt, eine bei Raumtemperatur hergestellte Mischung von Mineralöl-Polyisobutylen und kolloidalem Siliciumdioxid als viskose Wirkstoffschicht für öllösliche Wirkstoffe einzusetzen, wobei diese Schichten auch haftklebend ausgebildet werden können. Die DE-OS 32 22 800 (ALZA) beschreibt eine Wirkstoffschicht aus einer mittels eines rheologischen Mittels, wie Cellulose, einem Polysaccharid oder einer Siliciumverbindung angedickten Wirkstofflösung, die nichtklebend ist und sich für schnelle Wirkstoffabgabe eignet.

Aus der US-PS 3,923,939 ist bekannt geworden, Wirkstoffe, wie Tetracyclin, in einer Ethylen-Vinylacetat-Copolymerschicht durch Schmelzpressen zu formen. In der EP-OS 86 468 wird ein orales Antidiabetes-Sulfonylharnstoffderivat in einer nichtklebenden Heißschmelzmasse mit einem Schmelzpunkt von 30 bis 90 Grad Celsius in vorbestimmten Dosen aus der Schmelze in Kapseln abgefüllt. In der US-PS 3,957,966 ist beschrieben,

daß Wirkstoffe in nichtklebenden Heißschmelzmassen verarbeitet werden können.

Aus der DE-OS 30 07 363 ist bekannt geworden, eine haftklebende Mischung aus einem thermoplastischen Elastomeren, hier bevorzugt einem Blockpolymeren der allgemeinen Formel A-B-A, einem klebrigmachenden Harz mit Öl oder höheren Fettsäuren und Wirkstoff zur Herstellung eines einfachen transdermalen Systems einzusetzen. Die dort beschriebene Haftklebermischung eignet sich nur für relativ temperatur-resistente Wirkstoffe, die Temperaturen von 120 Grad Celsius und mehr ertragen. In der US-PS 3,699,963 ist beschrieben, daß Oxytocin mit Haftkleber zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems vermischt und bei einer Temperatur oberhalb von 90 Grad Celsius verformt werden kann. Die derart hergestellten transdermalen Systeme sind preiswert in der Herstellung und sichern über die ganzflächige Anklebung des Systems an der Haut eine konstante Wirkstoffübertragung.

Die Verfahren nach dem Stand der Technik zur Herstellung derartiger Systeme eignen sich nicht für transdermale Systeme, die temperaturempfindliche Stoffe, wie Scopolamin, beinhalten. Bisher wurden daher haftklebende Wirkstoffschichten mit temperaturempfindlichen Wirkstoffen bevorzugt aus der Lösung gebildet und das Lösemittel verdampft.

Die Verwendung von Lösemitteln bei der Herstellung wirkstoffhaltiger Kleberschichten ist aus mehreren Gründen nachteilig. Die Herstellung der Lösungen erfordert mindestens einen zusätzlichen aufwendigen Verfahrensschritt. Sie bedingt einen hohen technischen Aufwand und Kosten für die Handhabung der Lösemittel - außerdem müssen für medizinische Zwecke hochreine und damit teure Lösemittel eingesetzt werden, um für die Auflösung der Kleber bzw. deren Ausgangsmaterialien eine entsprechende Rückstandsfreiheit in der Vorrichtung sicherzustellen. Ein weiteres Problem besteht darin, Lösemittelfreiheit in der Vorrichtung zu erreichen, wofür teure Trocknungsstrecken und Absauganlagen erforderlich sind. Zusätzlich treten Kosten durch Wiedergewinnung oder Abscheidung der Lösemittel auf, um Umweltbelastung zu vermeiden. Daneben stellt die Brennbarkeit der meisten Lösemittel ein zusätzliches Risiko dar. Außerdem sind die meisten organischen Lösemittel schädlich für den menschlichen Organismus, so daß aufwendige Schutzmaßnahmen für die im Betrieb tätigen Personen getroffen werden müssen.

Es ist somit Aufgabe der Erfindung, die oben aufgeführten Nachteile der gattungsgemäßen Vorrichtungen und Verfahren nach dem Stand der Technik zu vermeiden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine Vorrichtung zur Abgabe von Stoffen aus Haftschnmelzklebern mit ungleichmäßiger oder gleichmäßiger Verteilung der Stoffe gelöst, wobei der Haftschnmelzkleber eine Verarbeitungstemperatur zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt zwischen 40 und 60 Grad Celsius und ganz besonders bevorzugt zwischen 40 und 55 Grad Celsius hat.

Hierdurch kann bei niedrigen Temperaturen ohne Lösemittel gearbeitet werden, wodurch und eine erhebliche Ersparnis an Materialien, eine beschleunigte Herstellung der Vorrichtung ohne die zeitaufwendigen Trocknungsschritte sowie eine die Umwelt weniger belastende Herstellung von erfindungsgemäßen Vorrichtungen ermöglicht werden, was unter anderem zu einem erheblich kostengünstigeren und auch lösemittelfreien Produkt führt.

Ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung beinhaltet kontinuierliches oder diskontinuierliches Aufbringen abzugebenden Stoff enthaltenden geschmolzenen Haftschnmelzklebers bei einer Temperatur des Haftschnmelzklebers zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 bis 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt 40 bis 55 Grad Celsius auf einen Träger und ggf. Anbringen des Schutzschichtmaterials.

Ein weiteres erfindungsgemäßes Verfahren beinhaltet kontinuierliches oder diskontinuierliches Aufbringen abzugebenden Stoff enthaltenden geschmolzenen Haftschnmelzklebers bei einer Temperatur des Haftschnmelzklebers zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 bis 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt 40 bis 55 Grad Celsius auf ein Schutzschichtmaterial und ggf. Anbringen des Trägers.

Beim Einsatz leichtflüchtiger und/oder thermisch instabiler abzugebender Stoffe können die nachfolgend genannten besonderen Maßnahmen zur Verarbeitung angezeigt sein:

A. das Arbeiten bei möglichst tiefen Temperaturen

B. die Erhöhung des Außendrucks, um die Verdampfung herabzusetzen,

C. die Sättigung des Dampftraums über der Schmelze mit dem dampfförmigen Stoff

D. das Arbeiten mit entsprechend den Vorgaben kleinstmöglicher Menge an flüchtigem Stoff in der Schmelze.

Selbstverständlich sind diese Maßnahmen, wie bspw. das Arbeiten in einer gekapselten Anlage, durch die dem Fachmann durch den Einsatzzweck der herzustellende Vorrichtung als auch die stofflichen Gegebenheiten bekannten Gesetzmäßigkeiten limitiert.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen, insbesondere die transdermalen Systeme, lassen sich bspw. für die lokale oder systemische transdermale

Wirkstoffverabreichung in der Human- oder Tiermedizin oder der Kosmetik, bevorzugt zur Abgabe von temperaturempfindlichen und/oder leichtflüchtigen Stoffen einsetzen.

Dabei wird hier unter Haftschnmelzkleber jeder Haftklebstoff verstanden, der heiß hinreichend flüssig ist, um problemlos bei einer Temperatur oberhalb etwa 40 Grad Celsius aufgetragen zu werden.

Als erfindungsgemäß einsetzbare Haftschnmelzkleber können unter anderem solche eingesetzt werden, die dem Fachmann geläufig sind und wie sie u. a. in den DE-OS 15 94 268 (SUN OIL CO.), DE-OS 24 13 979 (E.I. DU PONT DE NEMOURS), DE-OS 24 35 863 (DYNAMIT NOBEL AG); DE-OS 28 00 302 (CIBA GEIGY); den EP-A- 104 005 (PERSONAL PRODUCTS CO), den JP 6104 2583 und JP 61 281 810, der EP-OS 131 460 (EXXON) und der EP-OS 234 856 (EXXON), der EP-OS 185 992 (EASTMAN KODAK) sowie der US-PS 36 99 963 und der US-PS 4,358,557 (EASTMAN KODAK) herleitbar sind, wobei zur Vermeidung von Wiederholungen auf diesen Stand der Technik ausdrücklich bezug genommen wird.

Dabei können als Grundpolymere bspw. Polyamide, Polyester, Polycaprolactame, Polycaprolacton, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere (EVA), Ethylen-Ethylacrylat-Copolymere (EEA), Polyvinylether, Polyacrylatester, Polyvinylacetale, Polyvinylacetate, Styrol-Butadien-Blockpolymere, Isopren-Blockpolymere, Polyurethane, Ethylcellulose, Celluloseacetat-Butyrat, Synthesekautschuke (z.B. Neopren-Kautschuk), Polyisobutylen, Butylgummi, Acrylnitril-Butadien-Mischpolymerisate, Epoxidharze, Melaminharze, Phenol-Formaldehyd-Harze und Resorcin-Formaldehyd-Harze verwendet werden, wobei auch unter anderem die nachfolgend genannten modifizierenden Harze eingesetzt werden können: hydriertes Kolophonium, polymerisiertes Kolophonium, dimerisierte Harzsäuren, disproportioniertes Kolophonium, Methylester von Kolophonium, Glycerinester von hydriertem Kolophonium, Methylester von hydriertem Kolophonium, Pentalester, Triethylenglykolester von hydriertem Kolophonium, Hydroabiethylalkohol und dessen Derivate, Glycerinester, Di-Triolester und Pentaester von Harzsäuren, Pentalester von polymerisiertem Kolophonium, Pentalester von dimerisiertem Kolophonium, Glycerinester von dimerisiertem Kolophonium, Ester von Maleinsäure- oder Phenol-modifiziertem Kolophonium, aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffharze, hydrierte Harze, Polyterpenharze modifizierte Terpenharze, Wachse, niedermolekulares Polyethylen und Polypropylen, Alkyl-Styrol-Copolymere. Diesen Harzen können ggf. Weichmacher, wie z.B. Adipinsäureester, Phosphorsäureester, Phthalsäureester, Polyester, Fettsäureester, Citronensäureester oder Epoxidweichmacher zugesetzt werden. Außerdem können auch Stabilisatio-

ren, wie Tocopherol, substituierte Phenole, Hydrochinone, Brenzkatechine, aromatische Amine, und ggf. auch noch Füllstoffe, wie z. B. Titandioxid, Magnesiumoxid, Zinkoxid und Siliciumdioxid zuge-mischt werden.

Die Bildung der Bestandteile der Vorrichtung, die Haftschnmelzkleber mit einer Verarbeitungstemperatur zwischen 40 und 80 Grad Celsius aufweisen, kann durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag, Aufsprühen oder ein Druckverfahren erfolgen.

Ein Grenzwert für die Verarbeitbarkeit der Haftschnmelzkleber bei vielen dieser Verfahren ist bei einer Viskosität im Bereich von etwa 80 000 Pa gegeben.

Falls die mit dem Kleber zu behandelnde Unterlage - eine Komponente der Vorrichtung - durch die Temperatur des heiß aufgetragenen Klebers beschädigt werden könnte - sei es durch Zersetzung, Reaktion oder partielles Schmelzen, kann eine gekühlte Unterlage eingesetzt werden. Die Kühlung kann durch an sich bekannte Verfahren erfolgen, wie durch Einbringung kalter inerte Gase oder das Kontaktieren mit einer Kühlfläche.

Der Haftschnmelzkleber kann bspw. in Schichtform oder in einzelnen Bereichen entsprechend einem vorherbestimmten Muster auf die Schutz-schicht oder das Abdeckmaterial aufgetragen werden.

Je nach Anwendungszweck - falls bspw. der abzugebende Stoff durch die Rückschicht abgegeben werden soll, wie es bspw. bei ätherischen Ölen, wie Duftstoffen sein kann, kann der Haftschnmelzkleber mit einem für den/die abzugebenden Stoff(e) durchlässigen Träger ausgerüstet sein, während bei der Ausführungsform der Vorrichtung als transdermales System, bei dem der Stoff nur an die Haut abzugeben ist, eine für den abzugebenden Stoff undurchlässige Rückschicht bevorzugt ist.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren kann nun die Verwendung von lösemittelhaltigen haftklebenden Materialien bei der Verarbeitung von temperaturempfindlichen und leicht flüchtigen Stoffen umgangen werden, was zu erheblicher Erhöhung der Sicherheit der Herstellung, da nun sicher keine toxischen Lösemittelreste in der Arzneimitteldarreichungsform verbleiben, einem stark vereinfachten Verfahren der Auftragung und zu erheblicher Einsparung der Herstellungskosten führt. Dabei kann das Verfahren natürlich auch in vorteilhafter Weise für wenig temperaturempfindliche Stoffe eingesetzt werden, da sich auch dabei erhebliche Kostenersparnis erzielen läßt.

Unter der Bezeichnung "Stoffe" im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung werden chemische Elemente, organische und anorganische Verbindungen, die aus den sie enthaltenden Be-

standteilen einer gattungsgemäßen Vorrichtung herauswandern können und dadurch einen angestrebten Effekt hervorrufen, verstanden. Unter den Anwendungsgebieten der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist die Human- und Tiermedizin von besonderer Bedeutung, wobei hier eine Ausgestaltung der Erfindung in Pflasterform besonders bevorzugt ist.

Typische, über erfindungsgemäß hergestellte Vorrichtungen verabreichbare Stoffe sind hierbei:

5 Aceclidin, Amfetaminil, Amfetamin, Amylnitrit, Apophedrin, Atebrin, Alprostadil, Azulen, Arecolin, Anethol, Amylenhydrat, Acetylcholin, Acridin, Adenosintriphosphorsäure, L-Äpfelsäure, Alimemazin, 10 Allithiamin, Allyl Isothiocyanat, Aminoethanol, Apyzin, Apiole, Azatadin, Alprenolol, Äthinazon, Benzoylperoxid, Benzylalkohol, Bisabolol, Bismorephterin, Butacetoluid, Benactyzin, Campher, Colecalciferol, Chloralhydrat, Clemastin, Chlorobutanol, Capsaicin, Cyclopentamin, Clobutinol, Chamazulen, Dimethocain, Codein, Chloropromazin, Chinin, Chlorthymol, Cyclophosphamid, Cinchocain, Chlorambuzil, Chlorphenesin, Diethylethan, Divinylethan, Dexchlorpheniramin, Dinoprost, Dixyrazin, 20 Ephedrin, Ethosuximid, Enallylpropylmal, Emylcamat, Erythroltetranitrat, Emetin, Enfluran, Eucalyptol, Etofenamat, Ethylmorphin, Fentanyl, Fluanison, Guajazulen, Halothan, Hyoscyamin, Histamin, Fencarbid, Hydroxycain, Hexylresorcin, Isoaminilcitrat, Isosorbiddinitrat, Ibuprofen, Jod, Jodoform, Isoaminil, Lidocain, Lopirin, Levamisol, Methadon, Methypylon, Methylphenidat, Mephensesin, Methylephedrin, Meclastin, Methopromazin, Mesuximid, Nicethamid, Norpseudoephedrin, Menthol, Methoxyfluran, Methylpentinol, Metixen, Misoprostol, 35 Oxytetracain, Oxyprenolol, Oxyphenbutazon, Oxychinolin, Pinen, Prolintan, Procyclidin, Piperazin, Pivazid, Phensuximid, Procain, Phenindamin, Promethazin, Pentetrazol, Profenamin, Perazin, Phenol, Pethidin, Pilocarpin, Prenylamin, Phenoxybenzamin, Resochin, Scopolamin, Salicylsäureester, Spartein, Trichlorethylen, Timolol, Trifluoperazin, Tetracain, Trimipramin, Tranlycypromin, Trimethadion, Tybammat, Thymol, Thioridazin, Valproinsäure, 45 Verapamil, sowie weitere, dem Fachmann geläufige, über die Haut, eingeschlossen Schleimhäute, aufnehmbare Wirkstoffe. Selbstverständlich ist diese Aufzählung nicht abschließend.

Typische Zusammensetzungen für einzusetzende Haftschnmelzklebstoffe sind solche, die aus 50 zwischen 10 und 100 Gew.%, bevorzugt 20 bis 80 Gew.% und besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.% Polymer, zwischen 10 und 80 Gew.%, bevorzugt 15 bis 60 Gew.% Weichmacher; zwischen 10 und 80 Gew.%, bevorzugt 15 bis 60 Gew.% Tackifier, 55 ggf. 0.1 bis 5 Gew.% Alterungsschutzmittel und ggf. 0-70 Gew.% Füllstoffe hergestellt sind, wobei die Summe der Prozentsätze der Bestandteile stets

100 ist.

Bevorzugt ist, daß der Haftschnelzklebstoff zu 10 bis 50 Gew.% Styrol - Isopren - Styrol Synthesekautschuk, wie es bspw. im Handel unter der Bezeichnung CARIFLEX TR 1107 von der Fa. SHELL erhältlich ist; zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols, wie er bspw. unter der Bezeichnung ABITOL von der Fa. HERCULES erhältlich ist; zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES, zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren, bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel, wie Hydrochinon etc. sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe aufweist.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung weist der Haftschnelzklebstoff zu 10 bis 50 Gew.% eines Polycaprolactons, bspw. CAPA 650 von der Fa. INTEROX; zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. HERCURES C von der Fa. HERCULES, zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren, wie MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel, sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe auf.

Es kann auch bevorzugt sein, daß der Haftschnelzklebstoff zu 10 bis 50 Gew.% Polyethylen-Vinylacetat, wie EVATANE 28-25 von der Fa. ATOCHEM, zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES, zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel, wie Hydrochinon etc. sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe aufweist.

Ein geeigneter Haftschnelzklebstoff kann zu 10 bis 50 Gew.% Polyurethan: wie Z.B. LUPHEN P 1110 der Fa. BASF zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel, sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe aufweisen.

Es ist auch möglich, daß der Haftschnelzklebstoff zu 10 bis 50 Gew.% Polyamid, wie Z.B. EURELON 930 der Fa. SCHERING zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw.

des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel, sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe aufweist.

Es kann auch ein Haftschnelzklebstoff mit 10 bis 50 Gew.% Epoxid, bspw. z.B. EUREPOX 7001 der Fa. SCHERING, zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel, wie Hydrochinon etc. sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe verwendet werden.

Ein weiterer für die Herstellung erfindungsgemäßer transdermalen Systeme verwendbarer Haftschnelzklebstoff weist zu 10 bis 50 Gew.% Polysobuten mit zähklebriger kautschukartiger Konsistenz, wie z.B. OPPANOL B 50 der Fa. BASF, zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES, zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES, zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren, bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe auf.

Schließlich ist es bevorzugt, Haftschnelzklebstoffe auf Polyesterbasis, die bspw. zwischen 10 und 80 Gew.% eines hydrierten Alkohols bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES, zwischen 10 und 80 Gew.% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.% an Estern pflanzlicher Fettsäuren bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.% Alterungsschutzmittel, sowie bis zu 70 Gew.% Füllstoffe aufweisen, einzusetzen.

Erfindungsgemäße Vorrichtungen können ferner auch ein oder mehrere Stoffdepots, in denen der Stoff mit gegenüber der wirkstoffaufweisenden Haftschnelzklebstoffschicht erhöhter Konzentration vorliegt, besitzen, wodurch höhere Dosen des Stoffes verarbeitet werden können und damit die Vorrichtung länger im Einsatz bleiben kann, bevor sie ausgewechselt werden muß. Typische Ausgestaltungen finden sich bspw. in der DE-OS 36 29 304.0. Bevorzugte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen aufgeführt, auf die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird.

Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung werden nachstehend anhand der begleitenden Zeichnung erläutert. Dabei zeigt:

Fig.1 einen schematisch dargestellten Schnitt durch die Schichten einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einem Stoffdepot.

Fig.2 einen schematisch dargestellten Schnitt durch eine weitere erfindungsgemäße Vorrichtung mit Wirkstoffdepot, und

Fig.3 einen schematisch dargestellten Schnitt durch eine weitere Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung ohne Stoffdepot.

In Fig. 1 ist eine erfindungsgemäße Vorrichtung, die hier als pflasterartiges, wirkstoffhaltiges transdermales therapeutisches System ausgebildet ist, dargestellt. Sie besitzt eine Haftschnmelzkleberschicht 12, ein Wirkstoffdepot 14, in dem der Wirkstoff zumindest eine höhere Konzentration als in der Haftschnmelzkleberschicht 12 aufweist, sowie einen wirkstoffundurchlässigen Träger 10, auf dem das Wirkstoffdepot 14 aufliegt, und ist auf der Haut 18 aufgeklebt. Es wandert nun kontinuierlich Wirkstoff mit einer vorherbestimmten Rate durch die Haut 18, wodurch der Wirkstoffgehalt in der Schicht 12 abnimmt. Die Wirkstoffabnahme wird durch Nachströmen von Wirkstoff aus dem Wirkstoffdepot 14 kompensiert, so daß über einen vorherbestimmbaren Zeitraum eine Gleichgewichtskonzentration des Wirkstoffes in der Haftschnmelzkleberschicht 12 herrscht, die für die Abgabe einer konstanten Menge Wirkstoff an die Haut 18 sorgt.

In Fig. 2 ist eine weitere Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung dargestellt, bei der ein Wirkstoffdepot 14 allseitig von der Haftschnmelzkleberschicht 12 umgeben ist. Diese Ausführungsform eignet sich insbesondere dann, wenn eine große Kontaktfläche Wirkstoffdepot/Haftschnmelzkleberschicht für eine schnelle Wirkstoffabgabe an die Haftschnmelzkleberschicht erwünscht ist.

In Fig. 3 ist eine weitere einfache Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung dargestellt, bei dem auf einem undurchlässigen Trägermaterial 10 eine wirkstoffhaltige Haftschnmelzkleberschicht 12 derart aufgebracht ist, daß das Trägermaterial 10 die Schicht 12 dreiseitig überdeckt. Mit der freien Haftschnmelzkleberfläche ist sie auf die Haut 18 aufgeklebt, so daß ein ganzflächiger Kontakt über die Applikationszeit gewährleistet ist und der Übergang des Wirkstoffes an die Haut stets über eine gleichbleibende Fläche mit einer gleichbleibenden Geschwindigkeit erfolgt.

Nachfolgend wird die erfindungsgemäß verbesserte Herstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung beschrieben.

Zunächst wird eine Mischung der Komponenten des Haftschnmelzklebers mit dem zu verabreichenden Stoff hergestellt. Diese Mischung wird auf Verarbeitungstemperatur gebracht und sodann aus der Schmelze auf ein Trägermaterial aufgebracht.

Die weitere Verarbeitung, wie Aufbringen eines abhässiv ausgerüsteten Schutzschichtmaterials, erfolgen in üblicher Weise.

Ansprüche

1. Vorrichtung zur Abgabe von Stoffen aus Haftschnmelzklebern mit ungleichmäßiger oder gleichmäßiger Verteilung der Stoffe, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschnmelzkleber eine Verarbeitungstemperatur zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt zwischen 40 und 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt zwischen 40 und 55 Grad Celsius hat.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der den/die abzugebenden Stoff/e aufweisende Haftschnmelzkleber als eine oder mehrere Schichten vorliegt.

3. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschnmelzkleber mit einem für den/die abzugebenden Stoff(e) durchlässigen oder undurchlässigen Träger ausgerüstet ist.

4. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschnmelzkleber auf Basis von Styrol-Isopren-Styrol-Blockpolymeren, Polycaprolactonen, Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren, Polyurethan, Polyepoxiden, Polyisobuten, Polyvinylethern, ggf. unter Zusatz von Weichmachern, Tackifiern, Füllstoffen, Alterungsschutzmitteln, und/oder Thixotropiermitteln hergestellt ist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschnmelzkleber aus zwischen 10 und 100 Gew.%, bevorzugt 20 bis 80 Gew.% und besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.% Polymer, zwischen 10 und 80 Gew.%, bevorzugt 15 bis 60 Gew.% Weichmacher, zwischen 10 und 80 Gew.%, bevorzugt 15 bis 60 Gew.% Tackifier, ggf. 0.1 bis 5 Gew.% Alterungsschutzmittel und ggf. 0-70 Gew.% Füllstoffe hergestellt ist, wobei die Summe der Prozentsätze der Bestandteile stets 100 ist.

6. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine ablösbare Schutzschicht aufweist.

7. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch kontinuierliches oder diskontinuierliches Aufbringen abzugebenden Stoff enthaltenden geschmolzenen Haftschnmelzklebers bei einer Temperatur des Haftschnmelzklebers zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 bis 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt 45 bis 55 Grad Celsius auf einen Träger und ggf. Anbringen des Schutzschichtmaterials.

8. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, gekennzeichnet durch kontinuierliches oder diskontinuierliches Aufbringen abzugebenden Stoff enthaltenden geschmolzenen Haftschnielzklebers bei einer Temperatur des Haftschnielzklebers zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 bis 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt 45 bis 55 Grad Celsius auf ein Schutzschichtmaterial und ggf. Anbringen des Trägers.

5

10

9. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Bildung der Bestandteile der Vorrichtung, die Haftschnielzkleber mit einer Verarbeitungstemperatur zwischen 40 und 80 Grad Celsius aufweisen, durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag, Aufsprühen oder ein Druckverfahren erfolgt.

15

10. Verwendung der Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 in der Human- und Veterinärmedizin, Diagnostik oder der Kosmetik.

20

11. Verwendung der Vorrichtung gemäß Anspruch 10 zur Abgabe von temperaturempfindlichen und/oder leichtflüchtigen Stoffen.

25

30

35

40

45

50

55

7

Fig. 1

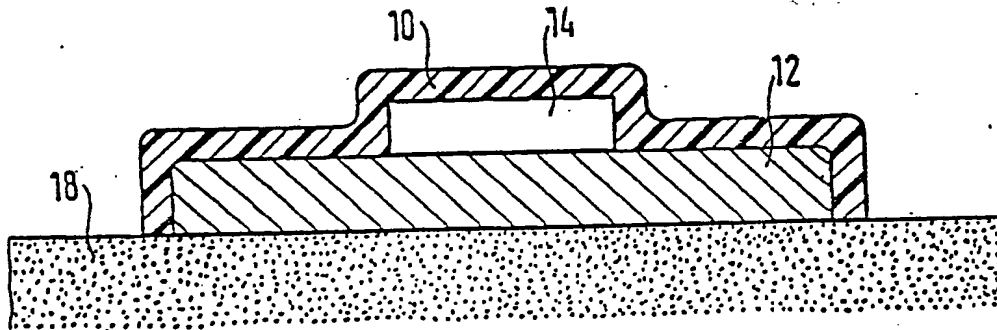


Fig. 2

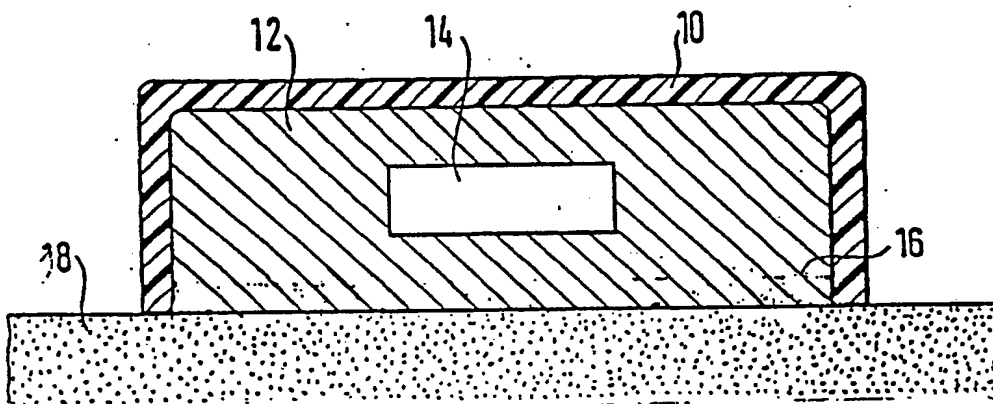
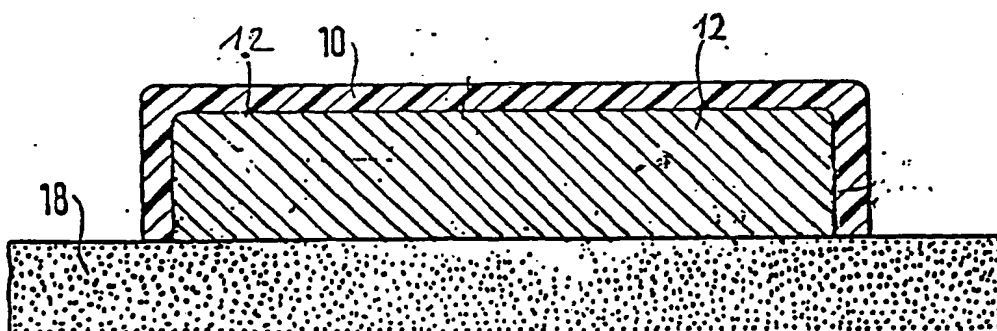


Fig. 3





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 88 11 2630

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
X	EP-A-0 186 019 (SCHWARZ GmbH) * Seite 2, Zeilen 17-23; Seite 2, Zeilen 30-35; Beispiel 3; Tabelle 2 *	1-11	A 61 L 15/03 G 01 N 33/48
X	US-A-4 515 909 (K. SAWANO et al.) * Beispiele 1,2,3; Ansprüche *	1,4	
A	EP-A-0 144 486 (LOHMANN GmbH & CO. KG) * Seite 7, Zeilen 4-28; Ansprüche 1,2,6 *		
D,A	EP-A-0 086 468 (HOECHST U.K. LTD) * Seite 4, Zeilen 18-20; Anspruch 4 *		
A	EP-A-0 127 282 (ALZA CORP.) * Beispiel 4 *		
P,A	WO-A-8 801 516 (LOHMANN GmbH & CO. KG) * Beispiel 1; Ansprüche; Zusammenfassung *		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			A 61 L
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 24-10-1988	Prüfer ESPINOSA Y CARRETERO M.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 01.82 (P0403)

THIS PAGE BLANK (USPTO)